

REVISIÓN

Xerostomía y radioterapia de cabeza y cuello: actualización



Anna Vives-Soler^a, José López-López^b y Enric Jané-Salas^{b,*}

^a Facultad de Odontología, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Facultad de Odontología, Universidad de Barcelona - Grupo de salud Oral y sistema masticatorio IDIBELL, Barcelona, España

Recibido el 3 de mayo de 2016; aceptado el 15 de junio de 2016

Disponible en Internet el 2 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Xerostomía;
Radioterapia;
Radioterapia de
intensidad modulada
(IMRT)

KEYWORDS

Xerostomia;
Radiotherapy;
Intensity Modulated
Radiation Therapy
(IMRT)

Resumen En la radioterapia de cabeza y cuello las glándulas salivales suelen recibir una dosis elevada de radiación, lo que provoca una disminución progresiva y, a partir de determinada dosis, irreversible de la secreción salival, entre otros efectos. La xerostomía o sensación de boca seca es el efecto secundario más frecuente tras la radioterapia de cabeza y cuello, el cual disminuye la calidad de vida de los pacientes al dificultar funciones como la fonación y la deglución. Dada la complejidad y la temprana aparición de este síntoma, su prevención es la solución más eficaz. Los avances de las últimas décadas tienen un papel imprescindible: la radioterapia de intensidad modulada, la administración de sustancias citoprotectoras y el autotransplante de glándula submandibular parecen limitar en cierta medida el efecto de la radiación y disminuir así la sensación de sequedad bucal.

© 2016 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Radiation-induced xerostomia: update

Abstract Radiation therapy is a key component in the multidisciplinary treatment of head-and-neck malignancies. In these cases, salivary glands are irradiated with high-level doses, which, among other side effects, results in a progressive and irreversible decrease in the salivary output. Radiation-induced xerostomia is the most common side effect of the head and neck region after radiotherapy treatment, and highly impairs the patients' long-term quality of life, threatening physiological functions, essentially speaking and swallowing. Given the complexity and early appearance of this symptom, its prevention is the most effective solution. In the past decades, the development of new radiation delivery techniques, such as intensity-modulated

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enjasa19734@gmail.com (E. Jané-Salas).

radiotherapy (IMRT), along with the administration of radioprotective drugs and autologous submandibular gland transplantation, seem to reduce the dose reaching the salivary glands, which in turn improves the patients' perception of dry mouth.

© 2016 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El objetivo de la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello es obtener un control locorregional del tumor (evitando la diseminación o, en caso de que se haya producido, evitando las metástasis a distancia) limitando la toxicidad a los tejidos circundantes. Sin embargo, la íntima relación entre la neoplasia y las diversas estructuras anatómicas limita la capacidad de la radioterapia convencional de disminuir la dosis a los órganos adyacentes considerados de riesgo¹.

En la radioterapia de cabeza y cuello, las glándulas salivales suelen recibir una dosis elevada de radiación, lo que provoca una disminución progresiva y, a partir de determinada dosis, irreversible, de la secreción salival, entre otros efectos. La capacidad humectante de la saliva se ve disminuida debido a cambios tanto cuantitativos como cualitativos, y todo ello contribuye a la aparición de xerostomía². La xerostomía es el efecto secundario más frecuente tras la radioterapia de cabeza y cuello seguido de la mucositis³, y ambos disminuyen la calidad de vida de los pacientes al dificultar funciones como la fonación, la masticación y la deglución⁴, por lo que la prevención de su aparición resulta primordial.

El objetivo del presente trabajo es revisar la literatura de los últimos diez años respecto a la relación entre radioterapia y xerostomía.

Evolución histórica de la radioterapia

Bernier *et al.*⁵ nos citan que el médico Emil Grubbe empleó las radiaciones ionizantes con intención terapéutica con el objetivo de controlar un carcinoma de mama en 1896, un año después del descubrimiento de los rayos x. En 1903, Albers-Schönberg demostró que las radiaciones podían provocar cambios subyacentes al lugar donde aparentemente se recibía el tratamiento. Aun así, no fue hasta el año 1911 que Bergonie describió por primera vez el daño radioinducido a las glándulas salivales⁶.

El tratamiento en radioterapia externa se planificaba inicialmente mediante radiografías, y el cálculo de la dosis se llevaba a cabo manualmente, de forma que esta no se repartía de manera uniforme. En la década de 1950, la introducción de la bomba de Co⁶⁰ y los aceleradores lineales permitieron mejorar la distribución de la dosis⁵. La evolución de las tecnologías dio paso, a partir de 1970, al uso de técnicas tridimensionales (RT 3D), en las cuales las imágenes son obtenidas mediante tomografía computarizada (TC) y se incorporan complejos algoritmos informáticos para el cálculo de dosis que permiten una adaptación del campo a

la forma del tumor¹. Gracias a los avances de las últimas décadas, se desarrolló en 1990 la radioterapia de intensidad modulada (IMRT, del inglés *Intensity-Modulated Radiotherapy*), una forma avanzada de RT 3D que, mediante técnicas de optimización de dosis y el uso de colimadores multilamina, origina una distribución no uniforme de la intensidad del haz. Esta modalidad de radiación permite someter al tumor a una dosis mayor mientras que disminuye la exposición de los tejidos no afectados, reduciendo los efectos secundarios^{1,5}. No obstante, la IMRT no tiene en cuenta las variaciones en forma y volumen que sufre el tumor a lo largo del tratamiento, por lo que se ha desarrollado la radioterapia adaptativa, la cual planifica la distribución de dosis durante el curso del tratamiento⁷.

Fisiopatología del daño radioinducido

Pese a que las células acinares de las glándulas salivales tienen un recambio lento y están altamente diferenciadas, responden de manera aguda a la irradiación, tras solo una semana⁸. Su comportamiento, por tanto, sugiere un mecanismo de acción distinto al habitual, y la literatura disponible es extensa y no concluyente debido a la inexistencia de estudios en humanos. Inicialmente se creía que la radiación destruía las membranas de los gránulos de secreción de las células acinares, ocasionando salida de enzimas proteolíticas al citoplasma y desencadenando lisis celular⁹. Posteriormente se observó que los cambios degenerativos a nivel morfológico se producían en menos del 20% de las áreas examinadas, por lo que la anterior hipótesis quedó descartada. Con base en esto, los estudios posteriores intentan determinar cuál es el mecanismo responsable de la temprana reducción del flujo salival^{2,10}.

En 2001, Coppes *et al.*² analizaron el volumen salival secretado por parótidas irradiadas, la concentración de amilasa y la morfología acinar (mediante microscopía óptica) en periodos comprendidos entre los 10 y 240 días tras la irradiación. Los cambios evolutivos observados fueron descritos en cuatro fases (fig. 1):

1. *Daño agudo* (los 10 primeros días) donde se reduce la secreción salival sin verse afectada la concentración de amilasa o la morfología celular.
2. *Daño temprano* (entre 10-60 días), en el cual disminuyen los niveles de amilasa salival y aparece edema intersticial interacinar.
3. *Daño intermedio* (60-120 días) caracterizado por un inicio de fibrosis.

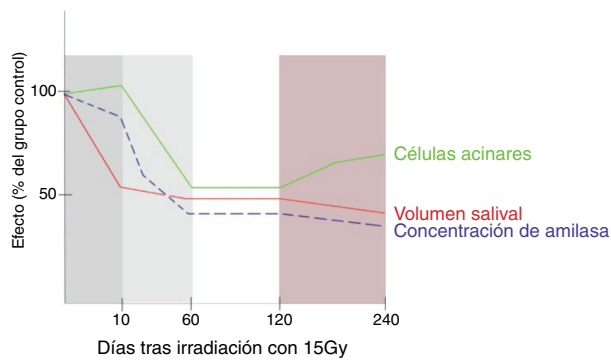


Figura 1 Fases del daño radioinducido. Adaptación de: Coppes et al.².

4. **Daño tardío (120-240 días)**, con un progresivo aumento de la fibrosis y también del número de células (hasta 30 células/acino, comparado con las 10 células en condiciones normales). Sin embargo, estas son más pequeñas y desorganizadas.

En condiciones normales, la secreción de agua y electrolitos de todas las glándulas salivales (ya sean mucosas, serosas o mixtas) es mediada por la unión de acetilcolina a los receptores muscarínicos M3 (y, en menor parte, por la unión de norepinefrina a los receptores α -adrenérgicos) de las células acinares. La cascada de reacciones provoca un aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} , activando así el transporte activo de Cl^- y Na^+ al lumen, y la traslocación de acuaporina-5 (proteína transmembrana que permite el paso de agua a través de la célula) desde la membrana intercelular a la apical. El gradiente osmótico resultante estimula el transporte de agua del espacio basolateral hacia el lumen, gracias a la acción de esta proteína¹¹.

El efecto temprano de la radioterapia parece provocar algún error en el proceso normal de señalización^{2,10-13}. El número de receptores M3 de la membrana celular y la afinidad de sus ligandos no difieren significativamente de aquellos presentes en células normales¹³, pero se ha observado una disminución en la traslocación de acuaporina-5 a la membrana apical, pese a que el mecanismo por el cual esto sucede se desconoce y no es debido a un déficit en la liberación de Ca^{2+} ^{10,12}.

La aplicación de factor de necrosis tumoral α (TNF α) a células epiteliales pulmonares *in vitro* parece reducir la expresión de AQP-5. Dado que el efecto de la irradiación aumenta la concentración de este factor en suero y tejidos, Asari *et al.*¹¹ sugirieron que podría explicar la disminución en la traslocación de AQP-5 en las glándulas salivales tras la radioterapia de cabeza y cuello, aunque esto no ha sido estudiado.

No obstante, la magnitud del daño producido en las glándulas se ve influenciada por diversos factores, no todos ellos dependientes de la dosis. Se ha visto que el uso concomitante de quimioterapia no parece influir en la aparición de xerostomía, pero la ingestión de medicamentos xerostomizantes podría agravar los síntomas⁸. Los fármacos más comúnmente asociados son: los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, β bloqueantes y antihistamínicos¹⁴. Por otra parte, la respuesta a la irradiación podría no ser uniforme

en toda la superficie de la glándula, existiendo zonas más radiosensibles dentro de la misma. En trabajos realizados en ratas, la irradiación de la zona craneal de la parótida supone un efecto más perjudicial, ya que la saliva producida en la parte caudal es finalmente excretada en la mitad craneal, recorriendo toda la glándula⁸ y, pese a que la anatomía humana es más compleja, podría ocurrir un fenómeno similar⁸. Además, existe un reciente estudio que sugiere un riesgo mayor de presentar xerostomía tras la radioterapia en pacientes con polimorfismos en el gen *XRCC3*, que está implicado en la reparación celular¹⁵.

Medición clínica

El grado de xerostomía producida por la radioterapia puede determinarse mediante cuestionarios que valoran la sintomatología, o bien por criterios objetivos, ya sean mediciones de la secreción salival (en reposo o estimulada) o técnicas de imagen (escintigrafía).

La calidad de vida son aquellos valores subjetivos de los efectos emocionales, sociales y funcionales que una enfermedad y su tratamiento tienen para el paciente¹⁶. El cuestionario sobre calidad de vida más extendido en pacientes con cáncer es el QLQ-30, desarrollado por los grupos RTOG/EORTC (*Radiation Therapy Oncology group/European Organization for Research and Treatment of Cancer*) e incorpora gran variedad de referencias sobre la funcionalidad y sintomatología en una escala categórica sobre calidad de vida general, la cual es transformada en puntuaciones del 1 al 100 para su análisis. Para los pacientes con cáncer de cabeza y cuello se diseñó el módulo QLQ-H&N35, que consiste en 35 preguntas que evalúan los síntomas y efectos secundarios del tratamiento, y analiza la presencia de sintomatología asociada a los dientes, apertura bucal, xerostomía, saliva espesa y tos¹⁷.

También cabe la posibilidad de utilizar escalas de toxicidad validadas por parte del profesional. La escala RTOG/EORTC, desarrollada por este grupo, publicó su primera versión en 1984, mientras que la escala CTCAE v3.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, desarrollada por el *National Cancer Institute*) fue publicada en 2003 y modificada en su versión 4.0 en 2009, aunque la mayoría de estudios publicados utilizan la versión 3.0. (fig. 2). Ambas pueden ser consultadas en internet^{18,19}.

Los criterios objetivos para la medición de la función glandular incluyen sialometrías (en reposo o tras estimulación) o técnicas de imagen. La escintigrafía como técnica de imagen es un buen indicador de la función glandular y permite detectar valores muy bajos de reserva salival, aunque representa una técnica más invasiva que el TC o la resonancia magnética²⁰. Su aplicación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello con el fin de objetivar la función glandular ha sido utilizada en diversas ocasiones^{20,21}, y consiste en la inyección de tecnecio-99 (Tc-99), tras lo cual se capturan imágenes mediante una gammacámara para registrar la actividad glandular. Si bien ambos métodos permiten registrar la actividad de la glándula parótida por separado y bajo distintas condiciones (estimulación o reposo), la escintigrafía es considerada un método más reproducible y exacto que la sialometría, ya que es capaz de detectar cambios en la función parenquimal de tan solo el 5-10%²². A través

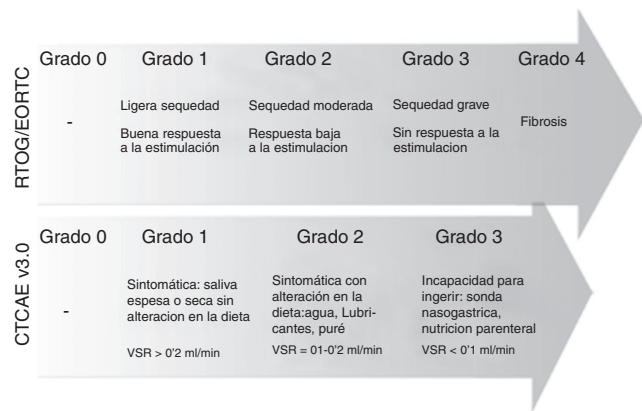


Figura 2 Gravedad de la xerostomía según las escalas RTOG/EORTC y CTCAE v3.0. VSR=Volumen salival en reposo. Adaptación de <https://www.rtog.org> y <http://ctep.cancer.gov>.^{41,42}

de las sialometrías también podemos detectar disminuciones en el flujo salival de manera más práctica. Hablamos de hiposialia o hiposecreción salival cuando el flujo salival total es menor de 0,1-0,2 ml/min en reposo, o bien menor de 0,4-0,7 ml/min en saliva total estimulada²³.

No obstante, todavía no se ha definido el mejor método para registrar la sequedad bucal tras el tratamiento con radioterapia, y parece que mediante el uso de escalas subjetivas los profesionales tienden a subestimar la severidad de la xerostomía, por lo que existe una pobre correlación entre estos instrumentos clínicos de medida y la sensación real de sequedad que presenta el paciente²⁴⁻²⁶.

Prevención de la xerostomía

Preservar la función salival en pacientes sometidos a radioterapia constituye actualmente un reto pese a los avances tecnológicos y farmacológicos de los que disponemos. Gracias a las ventajas dosimétricas que ofrece la IMRT, es posible disminuir la dosis recibida por estas glándulas, lo que preserva su función, a menos que la extensión tumoral haga inevitable su exposición a la irradiación²⁴. En el estudio de Pow *et al.*²⁷, esta técnica no mostró ser superior a la radioterapia convencional en casos donde la parótida ipsilateral al tumor y las glándulas submandibulares recibían altas dosis de irradiación, lo cual refleja la importancia de la dosis sobre el efecto. En dosis no superiores a 25-30 Gy, ocurre una recuperación de la salivación estimulada gradual²⁸ y, en ocasiones, completa tras dos años²⁹. No obstante, cuando esta glándula recibe una dosis media de 40 Gy existe una probabilidad del 50% de reducir su función por debajo del 25% de los valores previos al tratamiento²⁰. Por encima de esta dosis, la recuperación es casi inexistente, incluso transcurridos más de dos años del tratamiento²⁹. Recientemente se ha sugerido una guía práctica clínica con el fin de reducir el riesgo de toxicidad, basada en la restricción de la dosis recibida por las glándulas parótidas. Se asume que la xerostomía grave puede reducirse si la dosis media a una glándula parótida no supera los 20 Gy o si ambas glándulas reciben una dosis < 25 Gy³⁰.

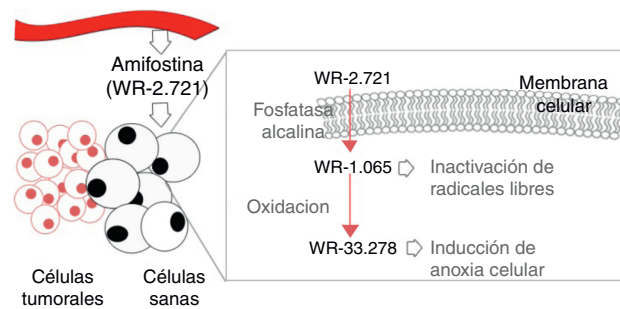


Figura 3 Mecanismo de acción de la amifostina en células sanas tras su absorción desde el sistema circulatorio.

Sin embargo, una función parotídea normal no tiene por qué acompañarse de una disminución en la sensación de sequedad bucal (como se menciona en el apartado anterior). En este sentido, Dijkema *et al.*³¹ realizaron un seguimiento durante un año tras acabar el tratamiento y resaltaron la persistencia de xerostomía durante la noche pese a haber reducido significativamente la dosis a las glándulas parótidas, resultados similares a los obtenidos en los cuestionarios de dos estudios retrospectivos^{32,33}. Esto es debido a que la dosis recibida por las glándulas submandibulares, sublinguales y menores es también un predictor de la xerostomía³⁴ y, en el cáncer de cabeza y cuello, suele ser inevitable. Es por este motivo que, más allá de los avances técnicos en radioterapia, han sido estudiadas la amifostina y pilocarpina como fármacos con efecto radioprotector³⁵⁻⁴³, o el empleo de técnicas quirúrgicas (autotransplante de la glándula submandibular) para proteger las glándulas submandibulares^{6,44,45}.

La amifostina (WR-2721) es un compuesto orgánico formado por un grupo aminotiol, conocido por su amplio efecto citoprotector. Este compuesto no puede actuar hasta que no es defosforilado y transformado a su metabolito activo (WR-1065) por medio de la fosfatasa alcalina. Tras su activación, se acumula en células sanas y ejerce su acción protectora inactivando los radicales libres e induciendo anoxia celular (evitando así el efecto fijador de lesiones moleculares provocado por el O₂) (fig. 3)^{35,36}. Su acumulación en células sanas es 100 veces mayor que en las tumorales, al presentar las últimas menos fosfatasa alcalina en la membrana celular, y un espacio intersticial ácido³⁵. La administración endovenosa de 200 mg/m² de amifostina previa a cada sesión de irradiación parece ser efectiva en la conservación de la función parotídea según observaron Rudat *et al.*³⁷ mediante escintigrafías en un estudio retrospectivo, y como también se menciona en la revisión de Kouvaris *et al.*³⁶ Por otro lado, también parece efectiva en la reducción de otras toxicidades como la mucositis y la disfagia, aunque aquellos pacientes que realizan quimioterapia concomitante no parecen beneficiarse de este efecto protector³⁸. Sin embargo, presenta un alto potencial de toxicidad, lo que genera efectos adversos graves como hipotensión, náuseas y reacciones alérgicas. En el estudio de Rades *et al.*³⁹ tuvo que detenerse el tratamiento en el 41% de pacientes de una muestra de 39. Por el contrario, los pacientes parecen presentar menos efectos secundarios mediante la administración subcutánea junto con corticoides y premedicación antiemética, y siguiendo medidas de hidratación³⁵.

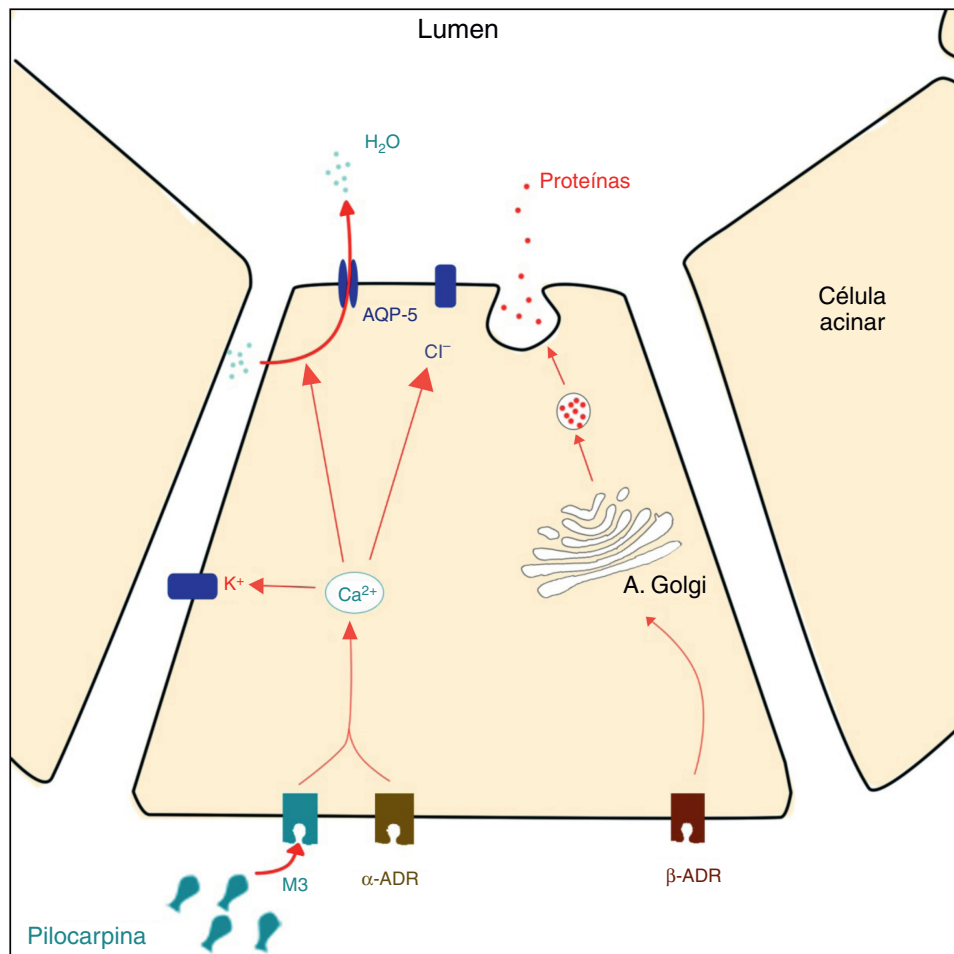


Figura 4 Esquema sobre la acción de la pilocarpina sobre la secreción de agua y electrolitos en las células acinarias. A. Golgi = aparato de Golgi. M3 = receptor muscarínico M3. α -ADR = receptor α -adrenérgico. β -ADR = receptor β -adrenérgico. Adaptación de Konings et al.³⁵

A diferencia de la amifostina, la pilocarpina es un alcaloide natural que actúa generando un efecto parasimpaticomimético, al ser un agonista no selectivo de los receptores muscarínicos (fig. 4). El efecto, por tanto, es de estimulación de la función glandular, de forma que no bloquea el efecto de la irradiación, aunque su uso simultáneo a la radioterapia podría disminuir la aparición y gravedad de la xerostomía⁴⁰. Su administración es por vía oral de tres a cuatro veces al día a una dosis de entre 5-10 mg²³, y la aparición de los efectos adversos es dosis-dependiente⁴¹, siendo estos los derivados del efecto colinérgico: náuseas, escalofríos, sudoración y dolor abdominal. En un estudio realizado en Japón por Nakamura *et al.*⁴², el 64% de pacientes presentaron sudoración tras el tratamiento con 5 mg de pilocarpina, y solo el 47% de los pacientes de su estudio toleraron la administración, por lo que su uso sigue siendo controvertido. Los beneficios de este fármaco dependen de la dosis recibida por las glándulas irradiadas. En este sentido, Burlage *et al.*⁴¹ publicaron un ensayo clínico aleatorizado controlado con grupo placebo, y observaron una menor percepción de boca seca un año después del tratamiento en aquellos pacientes tratados con pilocarpina y cuya dosis sobre la glándula parótida era > 40 Gy. Por el contrario, si la dosis no excedía los 40 Gy, no se observaba un efecto

beneficioso de la pilocarpina en comparación con el grupo placebo. Además, la pilocarpina parece ser más efectiva si se da desde el inicio del tratamiento con radioterapia, y no tras haberlo finalizado, por lo que podría tener un efecto preventivo⁴³.

Como última medida de protección, Seikaly *et al.*⁴⁴ publicaron en 2001 una nueva técnica quirúrgica consistente en autotransplantar la glándula submandibular contralateral al tumor, al espacio submental, en pacientes sin metástasis ganglionares (N0). En esta cirugía, se transfiere la glándula mediante suturas reabsorbibles y es marcada en su borde posterior e inferior mediante un alambre del calibre 25 (aproximadamente 0,5 mm de diámetro) con tal de ser identificada radiográficamente. Si bien la seguridad de este método frente a la aparición de recurrencias locorregionales ha sido discutida, un reciente metaanálisis⁶ concluyó que no existe un mayor riesgo de recurrencia y que podría reducir hasta un 69% el riesgo de xerostomía a corto plazo y un 81% a largo plazo. Durante esta cirugía, puede resultar dañada la glándula submandibular, con lo que no se consigue conservar su función intacta. Aun así, parece ser más efectivo que la administración oral de pilocarpina⁴⁵.

La xerostomía (como síntoma) y la hiposialia (como signo) son los efectos secundarios más frecuentes de la

radioterapia de cabeza y cuello. Como consecuencia de la hiposialia, los pacientes deben modificar su dieta con tal de mantener una nutrición e hidratación adecuadas. Esto, junto con las limitaciones funcionales postquirúrgicas y otros efectos secundarios derivados de la radioterapia y quimioterapia (entre ellos fibrosis muscular y mucositis), limita la calidad de vida de estos pacientes.

Pese a los avances de las últimas décadas, que han permitido reducir las dosis recibidas por las glándulas salivales y cavidad oral (en mayor medida gracias a la IMRT), la respuesta de estas a la irradiación es compleja y posiblemente multifactorial, por lo que no existe un tratamiento curativo completamente eficaz y los esfuerzos van enfocados a la prevención, siempre que sea posible por la localización y estadio del tumor.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gomez-Millan J, Fernández JR, Medina Carmona JA. Current status of IMRT in head and neck cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2013;18:371–5.
- Coppes RP, Zeilstra LJ, Kampinga HH, Konings AW. Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists. *Br J Cancer.* 2001;85:1055–63.
- Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer.* 2010;18:1061–79.
- Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans CR, Langendijk JA. Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:751–60.
- Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. Radiation oncology: a century of achievements. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:737–47.
- Wu F, Weng S, Li C, Sun J, Li L, Gao Q. Submandibular gland transfer for the prevention of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2015;77:70–86.
- Grégoire V, Jeraj R, Lee JA, O'Sullivan B. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol.* 2012;13:292–300.
- Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76 3 Suppl: S58–63.
- Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1187–94.
- Takagi K, Yamaguchi K, Sakurai T, Asari T, Hashimoto K, Terakawa S. Secretion of saliva in X-irradiated rat submandibular glands. *Radiat Res.* 2003;159:351–60.
- Asari T, Maruyama K, Kusama H. Salivation triggered by pilocarpine involves aquaporin-5 in normal rats but not in irradiated rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009;36:531–8.
- Li Z, Zhao D, Gong B, Xu Y, Sun H, Yang B, et al. Decreased saliva secretion and down-regulation of AQP5 in submandibular gland in irradiated rats. *Radiat Res.* 2006;165:678–87.
- Coppes RP, Meter A, Latumalea SP, Roffel AF, Kampinga HH. Defects in muscarinic receptor-coupled signal transduction in isolated parotid gland cells after in vivo irradiation: evidence for a non-DNA target of radiation. *Br J Cancer.* 2005;92:539–46.
- Villa A, Wolff A, Narayana N, Dawes C, Aframian DJ, Lyng Pedersen AM, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: A systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Dis.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12402>. Nov 25.
- Zou Y, Song T, Yu W, Zhao R, Wang Y, Xie R, et al. XRCC3 polymorphisms are associated with the risk of developing radiation-induced late xerostomia in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity modulation radiated therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44:241–8.
- Jabbari S, Kim HM, Feng M, Lin A, Tsien C, Elshaikh M, et al. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:725–31.
- McMillan AS, Pow EH, Kwong DL, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Preservation of quality of life after intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: results of a prospective longitudinal study. *Head Neck.* 2006;28:712–22.
- Late Radiation Morbidity Schema [consulta el 18 de octubre de 2015]. Disponible en: <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEOORTLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>
- Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) [consulta el 18 de octubre de 2015]. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
- Dijkema T, Raaijmakers CP, Ten Haken RK, Roesink JM, Braam PM, Houweling AC, et al. Parotid gland function after radiotherapy: the combined Michigan and Utrecht experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:449–53.
- Stock M, Dörr W, Stromberger C, Mock U, Koizar S, Pötter R, et al. Investigations on parotid gland recovery after IMRT in head and neck tumor patients. *Strahlenther Onkol.* 2010;186:665–71.
- Münter MW, Karger CP, Hoffner SG, Hof H, Thilmann C, Rudat V, et al. Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative per technetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:175–84.
- López-López J, Jané Salas E, Chimenos Küstner E. Prognosis and treatment of dry mouth. Systematic review. *Med Clin (Barc).* 2014;142:119–24.
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:127–36.
- Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol.* 2007;25:4873–9.
- Meirovitz A, Murdoch-Kinch CA, Schipper M, Pan C, Eisbruch A. Grading xerostomia by physicians or by patients after intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:445–53.
- Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:981–91.
- Gupta T, Hotwani C, Kannan S, Master Z, Rangarajan V, Murthy V, et al. Prospective longitudinal assessment of parotid gland function using dynamic quantitative per technetate scintigraphy

- and estimation of dose-response relationship of parotid-sparing radiotherapy in head-neck cancers. *Radiat Oncol.* 2015;10:67.
29. Li Y, Taylor JM, Ten Haken RK, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:660–9.
 30. Beetz I, Steenbakkers RJ, Chouvalova O, Leemans CR, Doornaert P, van der Laan BF, et al. The QUANTEC criteria for parotid gland dose and their efficacy to prevent moderate to severe patient-rated xerostomia. *Acta Oncol.* 2014;53:597–604.
 31. Dijkema T, Raaijmakers CP, Braam PM, Roesink JM, Monnikhof EM, Terhaard CH. Xerostomia: a day and night difference. *Radiother Oncol.* 2012;104:219–23.
 32. Daly ME, Lieskovsky Y, Pawlicki T, Yau J, Pinto H, Kaplan M, et al. Evaluation of patterns of failure and subjective salivary function in patients treated with intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2007;29:211–20.
 33. Van Rij CM, Oughlane-Heemsbergen WD, Ackerstaff AH, Lamers EA, Balm AJ, Rasch CR. Parotid gland sparing IMRT for head and neck cancer improves xerostomia related quality of life. *Radiat Oncol.* 2008;3:41.
 34. Little M, Schipper M, Feng FY, Vineberg K, Cornwall C, Murdoch-Kinch CA, et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:1007–14.
 35. Law A, Kennedy T, Pellitteri P, Wood C, Christie D, Yumen O. Efficacy and safety of subcutaneous amifostine in minimizing radiation-induced toxicities in patients receiving combined-modality treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:1361–8.
 36. Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *Oncologist.* 2007;12:738–47.
 37. Rudat V, Münter M, Rades D, Grötz KA, Bajrovic A, Haberkorn U, et al. The effect of amifostine or IMRT to preserve the parotid function after radiotherapy of the head and neck region measured by quantitative salivary gland scintigraphy. *Radiother Oncol.* 2008;89:71–80.
 38. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9:e95968.
 39. Rades D, Fehlaue F, Bajrovic A, Mahlmann B, Richter E, Alberti W. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol.* 2004;70:261–4.
 40. Pimentel MJ, Filho MM, Araújo M, Gomes DQ, Costa DALJ. Evaluation of radioprotective effect of pilocarpine ingestion on salivary glands. *Anticancer Res.* 2014;34:1993–9.
 41. Burlage FR, Roesink JM, Kampinga HH, Coppes RP, Terhaard C, Langendijk JA, et al. Protection of salivary function by concomitant pilocarpine during radiotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:14–22.
 42. Nakamura N, Sasano N, Yamashita H, Igaki H, Shiraishi K, Terahara A. Oral pilocarpine (5 mg t.i.d.) used for xerostomia causes adverse effects in Japanese. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36:310–3.
 43. Nyárady Z, Németh A, Bán A, Mukics A, Nyárady J, Ember I, et al. A randomized study to assess the effectiveness of orally administered pilocarpine during and after radiotherapy of head and neck cancer. *Anticancer Res.* 2006;26(2B):1557–62.
 44. Seikaly H, Jha N, McGaw T, Coulter L, Liu R, Oldring D. Submandibular gland transfer: a new method of preventing radiation-induced xerostomia. *Laryngoscope.* 2001;111:347–52.
 45. Rieger JM, Jha N, Lam Tang JA, Harris J, Seikaly H. Functional outcomes related to the prevention of radiation-induced xerostomia: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer. *Head Neck.* 2012;34:168–74.